

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/18997>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# OVER LEVEN MET ENERGIE

Dr. J.A.M. Smeitink

## OVER LEVEN MET ENERGIE

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt  
van hoogleraar in de Mitochondriële Ziekten  
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen / UMC St Radboud  
van de Katholieke Universiteit Nijmegen  
op donderdag 21 juni 2001

*door*

dr. J.A.M. Smeitink



*The patient is the centre of the medical universe around  
which all our work resolves and forwards all our efforts tend*

(J.B. Murphy, 1857-1916)



*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

De ontwikkelingen binnen de wetenschapsgebieden biochemie, celbiologie, celfysiologie en genetica zijn zonder meer stormachtig te noemen. Dit heeft grote consequenties, ook voor klinici. De diagnostische mogelijkheden nemen enorm toe, ziekte inzichten veranderen snel, en nieuwe therapieën zullen tot ontwikkeling komen.

Van oudsher is de integratie en toepassing van kennis verworven op de eerdergenoemde wetenschapsgebieden het terrein waar artsen metabole ziekten, kinderartsen en internisten met als aandachtsgebied erfelijke stofwisselingsziekten, zich mee bezig houden. Dit in nauwe samenwerking met daarvoor speciaal opgeleide chemici en moleculair biologen werkzaam binnen de Klinisch Genetische Centra.

Vandaag wil ik U het één en ander vertellen over het vakgebied metabole ziekten en in het bijzonder ingaan op, en dat zal U niet verbazen, de mitochondriële ziekten.

Na een algemene inleiding over stofwisseling en stofwisselingsziekten zal ik nader ingaan op de functie welke mitochondriën, de energiefabrieken van de cel, vervullen in de celstofwisseling. Vervolgens zal ik aan de hand van enkele voorbeelden illustreren wat de oorzaak kan zijn van falende mitochondriën en wat de consequenties hiervan zijn voor de patiënt. Hierna wil ik U graag op de hoogte brengen van de stand van zaken van het onderzoek op het gebied van mitochondriële ziekten. Tenslotte zal ik U mijn visie geven over de te verwachten ontwikkelingen binnen patiëntenzorg en onderzoek van mitochondriële ziekten, als groep de meest frequent voorkomende oorzaak van metabole ziekten.

## *Metabolisme en Ziekte*

Ons lichaam is opgebouwd uit zeer vele cellen welke in verschillende typen kunnen worden onderscheiden, elk met specifieke kenmerken en functies. Een spiercel heeft een andere functie te vervullen dan een hersen- of niercel. Zelfs binnen de verschillende organen is er weer een veelvoud van celtypen aanwezig, elk weer met een eigen specifieke functie. In al deze cellen vindt stofwisseling plaats. Onder stofwisseling verstaan we de omzetting van een bepaalde stof in een andere stof of verbinding. Verbinding A wordt omgezet in verbinding B, verbinding B in verbinding C, etcetera. Suiker uit onze voeding, als voorbeeld, wordt zo via een groot aantal stappen uiteindelijk omgezet in koolzuur en water waarbij energie vrijkomt. Energie welke zo noodzakelijk is om de cel te laten overleven.

Het omzetten van de ene stof in een andere verloopt over het algemeen niet spontaan. Hiervoor zijn versnellers nodig. Bepaalde eiwitten, enzymen genaamd, vervullen deze functie. Met behulp van enzymen worden in de cel stoffen omgezet, verstoffwisseld, van de oorspronkelijk vorm in een voor dat moment voor de cel belangrijkere andere vorm. Zo worden enzymen enerzijds ingezet om voor de cel schadelijke stoffen af te breken en anderzijds om voor de cel nuttige stoffen te vormen. Voor dergelijke omzettingen beschikt de cel over een nauwkeurig op elkaar afgestemd netwerk van duizenden enzymen. Als één of meer van deze enzymen niet goed functioneert, verloopt de stofwisseling niet goed. Dit geeft aanleiding tot ziekten: stofwisselingsziekten.

Het was Archibald Garrod die in 1902 de eerste erfelijke stofwisselingsziekte beschreef. Nu bijna 100 jaar later zijn er meer dan duizend verschillende stofwisselingsziekten bekend. Als groep maken deze erfelijke ziekten een substantieel deel uit van het totaal aan ziekten welke zich op de kindereleeftijd presenteren. Afzonderlijk echter zijn ze zeldzaam. Dit is waarschijnlijk een van de redenen dat metabole ziekten bij de meeste mensen onvolgende bekend zijn. Het is mede dankzij de inspanningen van de leden van de diverse patiëntverenigingen, zoals de Vereniging Erfelijke Stofwisselings-

ziekten en de Vereniging Spierziekten Nederland, dat langzaam maar zeker deze groep van ziekten meer aandacht krijgt. Aandacht die onder andere van belang is voor financiering van goed informatiemateriaal voor patiënten en voor wetenschappelijk onderzoek ten behoeve van deze ziekten. Het grote aantal verschillende stofwisselingsziekten en het totale aantal patiënten dat zich jaarlijks voor het eerst met deze ziekten presenteert, staat in schril contrast met het aantal dokters welke in deze groep van ziekten zijn gespecialiseerd. Dit aantal is in Nederland op twee handen te tellen! Dit is des te vreemder als we ons realiseren dat de kennis opgedaan op het gebied van het metabolisme een veel grotere reikwijdte heeft dan sec de groep erfelijke stofwisselingsziekten. Zo zijn de bijwerkingen van bepaalde medicijnen toe te schrijven aan een ongewenste remming van bepaalde stappen in de normale stofwisseling. Het bestuderen van deze bijwerkingen, om deze zoveel mogelijk te voorkomen dan wel op het ontstaan ervan te kunnen anticiperen, heeft dankzij de kennis en technieken, oorspronkelijk ontwikkeld ten behoeve van patiënten met metabole ziekten, geleid tot meer inzicht. Laten we er voor waken dat de opgedane kennis voor de toekomst behouden blijft.

Het bestuderen van de stofwisseling in gezondheid en ziekte is van oudsher het specialisme van kinderartsen metabole ziekten. Dankzij de verbeteringen, doorgevoerd binnen de diagnostiek van deze aandoeningen, alsmede de toegenomen behandelingsmogelijkheden, bereiken steeds meer kinderen de volwassen leeftijd. Het is daarom ook noodzakelijk dat de hoofden van afdelingen Interne Geneeskunde van de Academische Ziekenhuizen hierop hun beleid gaan afstemmen.

Verder is een nauwkeurige afstemming van het onderzoek tussen wetenschappers en dokters, met expertise op onder andere de terreinen genetica, celbiologie, celfysiologie, biochemie en metabole ziekten een *conditio sine qua non* noodzakelijk om onze inzichten in het functioneren van de cel in gezondheid en ziekte optimaal te kunnen verdiepen. Studie welke nodig is om de noodzakelijk vooruitgang mogelijk te maken van de aan onze zorg toevertrouwde patiënten.



### ***Mitochondriën: de cellulaire energie fabrieken***

Cruciaal voor het adequaat, als zelfstandige eenheid, functioneren van iedere cel is de aanwezigheid van voldoende energie om de vele energievragen- de processen in het lichaam goed te kunnen laten verlopen. De voor deze processen benodigde energie wordt voornamelijk geproduceerd door in de cel aanwezige “energie fabrieken”: de mitochondriën.

In deze dubbelwandige, subcellulaire structuren wordt energie, in de vorm van ATP, gevormd uit o.a. door de cel actief opgenomen suikers. De processen die uiteindelijk leiden tot de vorming van energie zijn complex. Het voert in dit kader veel te ver om hier in detail op in te gaan. Ter illustratie van onze huidige kennis van dit ingewikkelde proces wil ik graag één onderdeel van dit proces, te weten het oxidatieve phosphoryleringssysteem, wat nader uitwerken. Ik heb hiervoor gekozen, omdat het falen van dit systeem, het OXPHOS-systeem, de meest frequente oorzaak is van mitochondriële ziekten, hetzij aangeboren, hetzij verworven. Het OXPHOS-systeem vormt de laatste schakel in het energie productie proces in het mitochondrion. Het bestaat uit vijf grote complexen: complex I tot en met V. Ieder complex is weer opgebouwd uit verschillende eiwitten. Het kleinste complex (complex II) bevat vier eiwitten; het grootste complex (complex I) bevat 42 verschillende eiwitten. Al die eiwitten worden gecodeerd door ons erfelijkheidsmateriaal, het DNA.

Zoals geëxtrapoleerd kan worden uit studie van lagere species zijn voor de vorming, het instandhouden en de functie van menselijke mitochondriën ongeveer 2000-3000 genen nodig. Let wel, dit is plusminus 10% van het totaal aan genen waarover, naar wij nu denken, de mens beschikt. Het menselijk DNA is, zoals U weet, zeer recent volledig in kaart gebracht. Het bevat, in de vorm van een vierlettercode, plusminus 32.000 genen. Echter, zoals de Hoogleraar Brunner, hoofd van de afdeling Antropogenetica van het UMC St Radboud, stelde in zijn oratie geldt: “wie de bouwstenen kent, kent nog niet het gebouw”. “Wie de noten kent is nog geen pianist”. Collega Brunner

gaf hiermee de volgende belangrijke boodschap af: de in het DNA als genen opgeslagen erfelijke informatie dient nog in een voor de cel geschikte vorm te worden vertaald, van DNA naar RNA naar eiwit of zelfs eiwitten, als U wilt. Dit belangrijkste gegeven van de genetica, DNA maakt RNA, RNA maakt eiwit, geldt ook voor het OXPHOS-systeem echter met dien verstande dat bij de opbouw van het OXPHOS-systeem niet alleen het in de celkern opgeslagen DNA, maar ook het in het mitochondrion aanwezige DNA, alsmede de communicatie tussen deze twee genomen, een prominente rol speelt.

Laten we, in dit licht bezien, het eerste en veruit grootste complex van het OXPHOS-systeem, complex I of NADH:ubiquinone oxidoreductase, wat nader onder de loep nemen. Ik heb U tot nu toe meegenomen, zoals U heeft gemerkt, op een reis door het lichaam, van orgaan, naar cel, naar mitochondrion, naar de binnenmembraan van het mitochondrion waar het OXPHOS-systeem zich bevindt. We zijn nu op het nivo aangeland van één van de complexen van het OXPHOS-systeem, het complex I. Deze Goliath van het OXPHOS-systeem, bestaat naar wij recent hebben vastgesteld, uit 42 verschillende eiwitten, 7 gecodeerd door het mitochondriële DNA, de andere 35 door het kern DNA. Bij de ontrafeling van de 35 betrokken kerngenen heeft onze groep dankbaar gebruik gemaakt van de infra-structuur aanwezig binnen het Nijmeegse, de kennis opgedaan uit de studie van lagere species, in het bijzonder die van het rund door Prof. John Walker, Nobelprijs laureaat uit Cambridge en niet te vergeten de voortgang geboekt via HUGO, het humane genoom project. In hoog tempo hebben wij in de afgelopen vijf jaren, als eerste stap in het verkrijgen van meer inzicht in het functioneren van dit complex, de betrokken genen gekarakteriseerd. Om de talrijke nog resterende vragen te beantwoorden zijn onderzoeksprojecten opgestart of in voorbereiding. Enkele voorbeelden: welke eiwitten zijn betrokken bij de vorming van dit complex, hoe en waar vindt in de cel de vorming van het complex plaats, hoe is de exacte opbouw van het complex en wat is de functie van de afzonderlijke eiwitten in complex I? De antwoorden hierop zijn van eminent belang om inzicht te krijgen in de oorzaak en consequenties van het abnormaal functioneren van complex I, zoals bij erfelijke of verworven

aandoeningen kunnen optreden. Inzicht dat ons zal moeten helpen bij het ontwikkelen van behandelingen voor patiënten met mitochondriële ziekten.

Stelt U zich deze aula eens voor als één cel. De wanden van deze ene cel worden gevormd door de muren, de vloer en het plafond. De lucht om ons heen is het celvocht, het cytoplasma. Het balkon vormt de celkern die het kern DNA bevat. Dit podium is een groot mitochondrion. De rand van dit podium is de mitochondriële binnenmembraan. Dit binnenmembraan bevat het OXPHOS-systeem. Deze katheder is complex I, het eerste complex van het OXPHOS systeem. De corona is het mitochondriële DNA. U allen vertegenwoordigt één eiwit in deze cel. Vanuit de corona, waar continue bouwstenen worden geproduceerd, en het balkon, waarvoor hetzelfde geldt, moeten respectievelijk 7 en 35 bouwstenen getransporteerd worden naar dit podium, en zodanig in elkaar gezet worden dat zij een goed functionerend complex vormen. U zult begrijpen dat een zorgvuldige coördinatie, een goede afstemming tussen U allen, de corona en het balkon, noodzakelijk zal zijn om deze klus te klaren. Enkelen onder U zullen een leidinggevende functie hierin moeten gaan vervullen. De vraag welke de coördinatoren zullen zijn in deze ene cel is op zich al buitengewoon moeilijk te beantwoorden, laat staan als er niet 300 maar duizenden eiwitten bij betrokken zijn. Hoe dit gebeurt in een orgaan of zelfs het gehele lichaam is nog vele malen lastiger te begrijpen. Nog moeilijker wordt het als uiteindelijk blijkt dat er iets mis is met de corona, het mitochondriële DNA, of het balkon, waar het kern DNA zich bevindt. Het complex, deze katheder, zal niet gevormd worden of het complex zal de beoogde functie niet adequaat kunnen uitvoeren. De katheder stort in. Waarom stort de katheder in, wie of wat is hiervoor verantwoordelijk, wat zijn de gevolgen ervan, en wat moeten we doen om de katheder, het complex, te repareren? Dit zijn vragen die ook centraal staan bij de diagnostiek en het onderzoek van mitochondriële ziekten, zoals bijvoorbeeld die veroorzaakt door een geïsoleerde complex I deficiëntie.



### ***Falende mitochondriën: initiële presentatie en diagnostiek***

U zult zich kunnen voorstellen dat dergelijke complexe cellulaire systemen kwetsbaar zijn en dat, afhankelijk van de oorzaak, dit tot meer of minder grote problemen aanleiding kan geven. We noemen dit simpelweg ziekte. Als er iets mis is met het functioneren van mitochondriën, noemen we dit mitochondriële ziekten en afhankelijk van de oorzaak geven we hierbij, indien mogelijk, de locatie in het mitochondrion aan waar het proces mis loopt. Het is voor dokters buitengewoon lastig om op basis van de klachten van een patiënt een mitochondriële ziekte te herkennen. Zoals ook elders in de geneeskunde geldt ook hier: wat men niet kent, herkent men niet! Anderzijds komt dit omdat de klachten, waarmee een patiënt met een mitochondriële ziekte zich presenteert, buitengewoon uiteenlopend, sterk verschillend, kunnen zijn. Ziekten waarvan men nooit de localisatie van de oorzaak in de mitochondriën vermoedde, blijken nu toch hun oorzaak daar te vinden. Dit laatste laat zich enigszins begrijpen. Daar mitochondriën in vrijwel alle lichaamscellen aanwezig zijn, zal een verstoring, een falen van de mitochondriën, in theorie leiden tot een verstoring (een probleem of ziekte) van alle organen. Afhankelijk van de oorzaak van dit falen zal de schade beperkt zijn tot één, verschillende of zelfs alle organen van het lichaam. Uit onze praktijk, waar wij veel patiënten met mitochondriële ziekten kennen, blijkt dat er toch zekere patronen te herkennen zijn. Ik zal trachten enige orde aan te brengen in de diversiteit van klinische verschijningsvormen. Zo komen met name die organen die de hoogste energie behoefte hebben, zoals de hersenen, de hartspier en de skeletspier, vaak het eerst in de problemen. Deze problemen kunnen snel na de geboorte aanwezig zijn, maar ook pas op late leeftijd, duidelijk worden. Een van de meest aansprekende voorbeelden in dit kader is Greg Lemond, drievoudig winnaar van de Tour de France, die in 1994 zelf bekend maakte te moeten stoppen met zijn wielercarrière in verband met het optreden van een mitochondriële spierziekte. De reden waarom de eerste klachten van deze ziekten op zo uiteenlopende leeftijd optreden heeft onder meer te maken met het DNA waarop de fout ligt. Fouten van

kerngenen leiden vaak al in het eerste levensjaar tot ziekte, fouten van de mitochondriële DNA genen geven vaak pas problemen op jong volwassen leeftijd, zoals treffend geïllustreerd door de ziektegeschiedenis van Lemond. Welke zijn nu de meest voorkomende klachten waarmee patiënten zich presenteren? Voor de eenvoud maak ik hier een onderscheid in twee typen patiëntgroepen: die waarbij de klachten zich beperken tot de skeletspier en die waarbij er sprake is van een gegeneraliseerde aandoening, waarbij meer, zo niet alle organen zijn aangedaan. In verhouding komt deze laatste groep het meest frequent voor. De belangrijkste klachten waarmee patiënten met alleen een spierprobleem zich presenteren zijn: spierzwakte en inspannings-intolerantie. Deze problemen kunnen direct bij de geboorte aanwezig zijn of pas later in het leven optreden, een en ander afhankelijk van de onderliggende genetische oorzaak. Ook de mate waarin de patiënten zijn aangedaan loopt sterk uiteen, variërend van overlijden in de eerste levensweek tot het, in vergelijking met leeftijdsgenootjes, hebben van wat meer moeite met het verrichten van inspanning, zoals naar school fietsen. Bij een systemische manifestatie van de ziekte, dus die waarbij alle organen en weefsels zijn aangedaan ontstaan met name symptomen in die organen met een grote energiebehoefte, zoals de hersenen en het hart. Dit leidt tot ondermeer tot een geestelijke handicap en epilepsie, verdikking van de hartspier en hart-ritmestoornissen.

De belangrijkste stap in het diagnostisch proces, het vinden van de oorzaak, is het vertalen van de klachten en verschijnselen in een diagnose. Ik beschouw het als één van mijn opdrachten om de kennis over de klachten en symptomen waarmee patiënten met mitochondriële ziekten zich kunnen presenteren breed onder de aandacht te brengen. Dit moet beginnen aan de basis met het geven van onderwijs binnen het curriculum geneeskunde. De tijd en ruimte die de kindergeneeskunde heeft toebedeeld gekregen binnen het curriculum zou hiervoor, maar zeker ook voor andere onderdelen van de kindergeneeskunde, moeten worden uitgebreid. Bijscholing en nascholing in woord en geschrift alsmede bedside teaching zijn andere mogelijkheden om dit doel te bereiken.



De uiteindelijke diagnose mitochondriële ziekte wordt, met behulp van morfologisch en biochemisch onderzoek, gesteld in een door de kinderchirurg uitgenomen stukje spier. Het hoeft verder geen betoog dat de beslissing tot het nemen van een spierbiopsie, dat een invasieve ingreep onder narcose is, genomen dient te worden door medische specialisten die ervaring hebben met deze ziektebeelden, bij voorkeur die welke zijn verbonden aan een centrum gespecialiseerd in deze groep van ziekten. Dit teneinde onnodige belasting en risico voor de patiënt te voorkomen.

### ***Falende mitochondriën: speciële diagnostiek***

Ruim 25 jaar geleden namen Prof. Sengers, kinderarts, destijds hoofd van de subafdeling metabole ziekten en Prof. Trijbels, thans hoofd van het Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie, het Nijmeegs laboratorium dat zich thans voor meer dan 80% van haar activiteiten richt op de diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten, het initiatief te komen tot een referentie centrum voor patiënten verdacht van of lijdende aan stoornissen in de energiestofwisseling, mitochondriële ziekten. Aanleiding voor de grote interesse op het gebied van mitochondriën in Nijmegen is een patiëntje geweest dat zich, nu vijftientig jaar geleden, met één van de klassieke mitochondriële encephalomyopathiën presenteerde, namelijk het Leigh syndroom, iets wat toen nauwelijks tot niet bekend was.

We kunnen nu, vele jaren later, maar één ding concluderen: het initiatief te komen tot een referentie centrum voor deze groep van ziekten was een uitstekende beslissing! Het Nijmegen Centrum voor Mitochondriële Ziekten in haar huidige vorm is in de achter ons liggende jaren geëvolueerd tot een nationaal en internationaal erkend centrum voor deze groep van ziekten. Het verzorgingsgebied van ons centrum strekt zich uit tot ver over onze landsgrenzen. De werkzaamheden binnen het centrum, afgekort als het NCMD, omvatten het hele scala van patiëntenzorg, uitgebreide laboratorium diagnostiek en fundamenteel onderzoek ten behoeve van patiënten met mitochondriële aandoeningen. De medewerkers van het centrum hebben de basis

gelegd voor diagnostische bepalingen die op vele plaatsen in de wereld thans worden uitgevoerd.

Het is echter niet alles goud wat er blinkt. Er zit een keerzijde aan de medaille. De enorme uitbreiding van het aantal patiënten verwezen en patiëntmaterialen verzonden naar ons centrum worden tot op heden onvoldoende gecompenseerd door de zo noodzakelijk gevoelde uitbreiding, op alle nivo's, in personele formatie. Als representant van het Nijmegen Centrum voor Mitochondriële Ziekten en eerste hoogleraar Mitochondriële Ziekten in Nederland kan ik niet anders concluderen dan dat het tijd wordt om de formatie op peil te brengen om aan de verwachtingen van velen te kunnen voldoen. Voor mij telt hier in het bijzonder de hoop die patiënten en hun ouders of verzorgers op ons hebben gevestigd: korte wachtlijsten, service de klok rond, toename van de diagnostische mogelijkheden en niet in de laatste plaats het vergroten van het inzicht in deze ziekten om uiteindelijk iets aan behandeling mogelijk te gaan maken. We kunnen zoveel meer doen als extra middelen beschikbaar komen. Ik kom hier op terug. Het kan niet zo blijven dat er een wachtlijst is van minimaal 4 maanden voordat er een diagnostisch chirurgisch biopt kan worden afgenomen omdat de ons altijd zeer hulpvaardige kinderchirurgen onvoldoende OK tijd krijgen toegewezen. Het kan niet zo blijven dat het, ondanks optimale inzet van alle medewerkers, vervolgens nog eens 3 maanden duurt voordat de eerste uitslagen beschikbaar komen. Ik zal alles in het werk stellen om hier verandering in aan te brengen en verwacht in deze niet alleen gehoor maar ook daadkracht van diegenen binnen onze organisatie, het UMC St Radboud en de KUN, die hier met mij verantwoordelijk voor zijn.

De biochemische diagnostiek van mitochondriële ziekten, zeg maar de spierdiagnostiek, is gecompliceerd en tijdrovend. Ik prijs mij gelukkig met de expertise zoals die in de afgelopen decennia is opgebouwd binnen ons centrum. Een technisch zeer gecompliceerde bepaling is de meting van de enzymactiviteit van het eerste complex van de oxidatieve phosphorylering, complex I of NADH:ubiquinone oxidoreductase. Vele, ook zeer gerespecteerde groepen, zijn onvoldoende in staat dit enzymcomplex betrouwbaar te

meten. Het betrouwbaar kunnen meten van dit complex is, behalve uiteraard voor de diagnostiek, ook van belang voor het onderzoek naar complex I deficiëntie. Dit laat zich als volgt illustreren.

Op basis van de kwaliteit van onze biochemische diagnostiek zijn wij ongeveer vijf jaren geleden begonnen aan de ontrafeling van de onderliggende genetische oorzaken van een deficiënte activiteit, een niet goed werkende functie, van complex I. De reden waarom wij juist voor complex I gekozen hebben is onder andere dat complex I deficiëntie de meest door ons gestelde diagnose is, dat er op dit gebied nauwelijks onderzoek gaande was, dat een behandeling voor deze ziekte niet voorhanden is, en niet te vergeten het advies van een extern geraadpleegde commissie waar de inbreng van professor Wieringa, hoofd van de afdeling Celbiologie, zeker richtinggevend in genoemd mag worden. Tot op heden zijn wij telkenmale de eerste groep in de wereld geweest die in genen betrokken bij dit complex fouten hebben ontdekt. Dit onderzoek is alleen mogelijk indien er veel geld beschikbaar wordt gesteld. In deze dank ik dan ook het UMC St Radboud, het NWO en niet in de laatste plaats het Prinses Beatrix Fonds voor de grote steun die zij aan onze onderzoeksgroep geven en het vertrouwen dat zij, mede namens de Nederlandse bevolking, in ons stellen. Dit vertrouwen zal, als het aan mij ligt, niet worden beschaamd.

### ***Falende mitochondriën in cellulair perspectief***

Wat heeft dit alles ons tot nu toe geleerd en wat is de meerwaarde van het mitochondrieel onderzoek, zoals aan complex I en andere mitochondriële eiwitten binnen het NCMD verricht, voor onze patiënten?

Een eerste spin-off van het genetisch mitochondriële onderzoek is dat er voor zover nu bekend voor verschillende nucleaire genmutaties een goede genotype-phenotype relatie bestaat. Oftewel, naar patiënt en ouders toe, kan beter dan voorheen een inschatting gemaakt worden wat de consequenties zijn van de gevonden afwijking, niet alleen voor wat betreft de eventueel optredende



bijkomende klachten of symptomen, maar zelfs qua overlevingsduur.

Verder is nu, in die families waar mutaties gevonden zijn in één van de genen van dit complexe systeem, en dat is een belangrijke tweede spin-off van onze onderzoekslijn, een nagenoeg 100% betrouwbare prenatale diagnostiek mogelijk geworden.

Samenvattend kunnen we dus patiënten en ouders beter voorlichten over het te verwachten ziektebeloop en tevens is het mogelijk om in een toenevend aantal gevallen prenatale diagnostiek te verrichten teneinde reeds in een vroeg stadium van de zwangerschap te kunnen beoordelen of de foetus de ziekte heeft of niet.

Dit is echter slechts het begin. Vele genetische oorzaken kennen we nog niet of, en dat zou zeker niet mogen, er ontbreken ons simpelweg de middelen en menskracht om dat wat we al wel weten snel, op diagnostische basis, te kunnen uitvoeren.

Het uiteindelijk kunnen behandelen van mitochondriële ziekten vormt de grootste uitdaging. Om dit te kunnen bereiken is veel nodig. Een voortdurende dialoog tussen patiënt georiënteerde en fundamentele wetenschappers is in deze een essentiële voorwaarde. Dit om de vele vragen die uit de patiëntenzorg voortkomen te kunnen gaan oplossen. Ik prijs mij gelukkig met de uitstekende infrastructuur die in de loop der jaren in Nijmegen is opgebouwd. Als voorbeeld noem ik hiervan de Nijmeegse onderzoeksschool “Institute for Cellular Signalling” waarbinnen klinische en fundamentele groepen hun onderzoek hebben ondergebracht. Participatie van onze groep binnen het ICS verklaart ongetwijfeld de toename in interesse van de fundamentele researchers voor hetgeen waar wij ons, binnen de afdeling metabole ziekten van het Universitair Kinderziekenhuis, mee bezig houden. Wat verder nodig is, hoe banaal dit ook moge klinken, is geld. Geld noodzakelijk om voldoende menskracht voor dit onderzoek te recrutereren. Hierover wil ik graag mijn zorgen met U delen. Nog niet eens zozeer voor wat betreft tijdelijk personeel, gefinancierd uit tweede of derde geldstroom, maar wel voor wat betreft de zogenaamde vaste formatie. Wil het UMC St Radboud en de Katholieke Universiteit Nijmegen daadwerkelijk op dit onderzoeksgebied tot

de top van de wereld blijven behoren dan zullen er voor de toekomst keuzes gemaakt dienen te worden ten faveure van het mitochondriële, metabole en genetische onderzoek. Vanuit strategisch oogpunt bezien zou dit, gezien het potentieel van de binnen de diverse betrokken afdelingen werkzame collega's, een uitstekende keuze zijn.

Teneinde hier zelf voeding aan te geven is, in nauwe samenwerking tussen de afdelingen Antropogenetica en Metabole Ziekten van de afdeling Kindergeneeskunde, in de afgelopen jaren het initiatief ontwikkeld om te komen tot de vorming van een Topcentrum Genetische en Metabole Ziekten. Dit uit het veld ontwikkeld initiatief, wat onder andere tot doel heeft randvoorwaarden te scheppen, biedt op meer terreinen, waaronder mitochondriële ziekten, voor velen in dit huis een uitstekende basis voor baanbrekende vernieuwingen op het terrein van genetische en metabole aandoeningen. Wij hopen dan ook dat dit Centrum per 1 januari 2002 daadwerkelijk geformaliseerd zal worden door de Raad van Bestuur van het UMC. Dit topcentrum, ontkiemd tijdens de Radboud Leergang Integraal Management, waar de collegae Blom, Brunner en ondergetekende destijds aan mochten deelnemen, en wat onder leiding zal komen te staan van collega Nine Knoers, sluit overigens uitstekend aan bij een recent geëffectueerd initiatief voor fundamenteel onderzoek, het Nijmegen Center for Molecular Life Sciences. De veldwerkers van beide centra, die van het topcentrum Genetische en Metabole aandoeningen en van het NCMLS, hebben reeds op vele onderdelen de handen ineengeslagen. Dat dit succes heeft moge blijken uit de vele gezamenlijke publicaties in hoog gekwalificeerde wetenschappelijke tijdschriften die inmiddels zijn verschenen in de literatuur. Met een relatief geringe financiële ondersteuning, althans ten opzichte van de totale UMC begroting, kan binnen het UMC St Radboud verder inzicht in de cellulaire consequenties (de celbiologie) van mitochondriële en andere genetische en metabole aandoeningen verkregen worden. Dit moet het mogelijk maken gerichte therapieën te gaan ontwikkelen. Effectuering hiervan zal echter, zelfs met inspanningen van velen, en hier moet ik echt voor waarschuwen, nog geruime tijd duren.

Waar staan we nu, wat moet er nog gebeuren en wat is hiervoor nodig? We kennen alle structurele genen van het OXPHOS-systeem, er is een unieke collectie aan cellijnen opgebouwd met bekende genetische defecten in OXPHOS-genen. Op theoretische gronden, zeg maar tekstboek biochemie en genetica, zijn er slechts beperkte voorspellingen te doen over de gevolgen van bepaalde OXPHOS-defecten. Zo ligt het voor de hand, en dat is inmiddels ook wetenschappelijk bewezen, dat er als gevolg van dergelijke defecten een energietekort ontstaat. Wat zijn echter de gevolgen hiervan voor het functioneren van de cel als geheel, voor een orgaan of zelfs het gehele organisme? Om meer te weten te komen over leven, om te overleven, moeten we weer *van minder naar meer* gaan, van het bestuderen van een gen terug naar het gehele celmetabolisme. Van DNA naar RNA naar eiwit, naar de cel, naar het orgaan, naar het organisme. Om de consequenties van stoornissen in het energiemetabolisme te kunnen overzien zijn voorzieningen nodig waarmee we de gehele cel op meer momenten kunnen bestuderen.

Dankzij het uitstekend initiatief van Prof. Geurts van Kessel van de afdeling Antropogenetica beschikt het UMC St Radboud inmiddels over een micro-array faciliteit teneinde de expressie van duizenden genen tegelijkertijd te kunnen bestuderen. In samenwerking met zijn groep hebben wij de eerste, door ons zo genoemde NCMD micro-array ontwikkeld. Toepassing van deze nieuwe technologie heeft, op het mitochondriële gebied, al eerste verassende bevindingen laten zien. Bevindingen, waarvan het belang, op dit moment nader onderzocht wordt. Interpretatie van de duizenden gegevens die hieruit voortkomen is niet mogelijk zonder de ondersteuning van het, te Nijmegen gehuisveste, Nationaal Centrum voor Bio-informatica, onder leiding van Prof. Vriend. Modern geneeskundig onderzoek is niet meer mogelijk zonder een zeer up to date ingerichte bio-informatica afdeling. Wij weten nu dat vele groepen genen, als gevolg van de stoornis in de energiehuishouding van de cel, qua expressie, dat wil zeggen, het kwantitatief voorkomen in de cel, omhoog of omlaag gaan. Wat betekent dit voor de expressie van de genproducten, de eiwitten die hieruit gevormd worden? Om deze vraag te kunnen beantwoorden is binnen onze eigen afdeling het initiatief genomen tot het



opzetten van een proteomics faciliteit: het bestuderen van de genproducten, de eiwitten. Deze grootschalige eiwitonderzoeksfaciliteit hopen wij op korte termijn beschikbaar te kunnen stellen voor het gehele UMC St Radboud. Zonder hierover in details te willen treden ontbreekt ons nog een essentieel instrumentarium, een zogenaamde Q-TOF massaspectrometer. De kosten van een dergelijk apparaat bedragen ruim 1 miljoen gulden. De spin-off op termijn voor onze patiënten en andere patiënten zal, net zoals dat al is voor de micro-array faciliteit, groot zijn. Alleen al de enorme uitbreiding van het diagnostisch potentieel voorkomend uit deze nieuwe technische ontwikkeling rechtvaardigt deze uitspraak. Centrale coördinatie voor wat betreft de aanschaf en inzet van dergelijke kostbare apparatuur wordt door ons gezien als een van de verantwoordelijkheden van het Topcentrum Genetische en Metabole aandoeningen in statu nascendi. Pas als wij de consequenties op celniveau begrijpen en deze moeten, zoals eerder gemeld, voor alle verschillende celtypes afzonderlijk onderzocht worden, lijkt er enig uitzicht te ontstaan op behandeling. Immers, onze huidige kennis is hiervoor helaas niet toereikend gebleken.

### ***Falende mitochondriën: keuzes in het onderzoek***

Goed onderzoek kenmerkt zich door het maken van de juiste keuzes en het vasthouden aan de ingezette koers. Het is onmogelijk om alles te willen en te kunnen doen. Een dergelijke uitspraak heeft uiteraard consequenties. Binnen het onderzoek in een organisatie als de onze dienen keuzes gemaakt te worden waar op ingezet zal worden. Toetsing van de bereikte resultaten vormt hierin een essentieel onderdeel. De keuzes van een onderzoeksgroep en de organisatie waarvan deze deel uit maakt, direct is dit voor ons de afdeling Kindergeneeskunde en op iets grotere afstand het UMC St Radboud, dienen idealiter afgestemd te zijn op het onderzoek zoals dat verricht wordt binnen andere Universitaire Medische Centra. Dit is zeker geen eenvoudige opgave. Staat U mij toe dit te illustreren aan de hand van de moeilijkheden zoals die ervaren worden bij het maken van keuzes binnen de verschillende

academische kinderklinieken. Binnen het hoogleraren beraad Kindergeneeskunde is al jaren discussie gaande over wat, waar en op welk nivo er binnen de acht academische kinderklinieken idealiter gewerkt zou moeten worden. Alhoewel er consensus lijkt te zijn dat niet alles overal kan en moet stuit effectuering van dit standpunt op problemen. Dit is alleszins te begrijpen. Het maken van keuzes valt voor het ene aandachtsgebied binnen een kliniek beter uit dan voor het ander. Echter ik ben er stellig van overtuigd dat het van grootste belang is voor de academische kindergeneeskunde in Nederland dat er keuzes gemaakt moeten worden, dat concentratie wordt doorgevoerd. Dit teneinde verdunning van kennis en expertise, wat de patiëntenzorg niet ten goede komt, te reduceren. Universitaire Kinderklinieken zouden in de toekomst full-facility centers moeten worden met 2 of 3 aandachtsgebieden waarbinnen het onderzoek tot op het hoogste nivo kan plaatsvinden en derhalve geëist mag worden. Laat ik dit wat verder uitwerken op een terrein waarop ik mij nog beter thuis voel, de metabole ziekten in Nederland. Op historische gronden is er voor wat betreft de aandachtsgebieden een zekere verdeling ontstaan binnen het land. De afdeling Metabole Ziekten van het AMC heeft als belangrijkste topic de peroxisomale aandoeningen. Hieromheen is een uitstekende infra-structuur gerealiseerd, zowel klinisch, diagnostisch als het onderzoek betreffende. Dit alles onder de bezielende leiding van de collegae Prof. Wanders en Barth. De afdeling Metabole Ziekten in Groningen is traditioneel geïnteresseerd in glycogeenstapelingsziekten, onder leiding van Dr. Smit. Zo zijn er ook in de andere academische kinderklinieken binnen de afdelingen metabole ziekten speciale aandachtsgebieden ontstaan. Denk hierbij aan de nieuwe mogelijkheden in de behandeling van de ziekte van Pompe waar de Rotterdamse collegae van de Ploeg, Reuser en de Klerk, een nadere stap in hebben gezet. Verdere expertise, en daar moet hard aan gewerkt worden, kan alleen maar opgedaan worden als er goede afspraken komen om patiënten met metabole ziekten, waarvan er ongeveer duizend verschillende oorzaken zijn, op zijn minst éénmaal per jaar te presenteren op de poliklinieken van die centra welke voor die metabole aandoening de expertise in huis hebben en zich ten doel hebben gesteld, door onder-



zoek, deze speciale groepen van patiënten verder te helpen. Graag open ik hierover, binnen het bestuur van de sectie Metabole Ziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, opnieuw de discussie. Onze patiënten zullen hier alleen maar baat bij hebben. Binnen onze eigen afdeling ligt niet alleen, zoals tot nu toe gezegd, het accent op mitochondriële aandoeningen. Ook het homocysteïne onderzoek en het onderzoek naar metabole stoornissen welke zich beperken tot de hersenen, vormen een speerpunt. Aan deze drie hoofdlijnen van onderzoek zullen wij, in het Nijmeegse, onze handen de komende decennia nog meer dan vol hebben. Bepaalde patiëntencategorieën interessant vinden en er vervolgens niets mee doen, is niet de weg die wij moeten bewandelen.

### ***De toekomst van Metabole Ziekten in het UMC St Radboud***

Het NCMD, het Nijmegen Centrum voor Mitochondriële Ziekten, onderdeel van de afdeling Metabole Ziekten van het Klinisch Genetisch Centrum Nijmegen, is een samenwerkingsverband tussen de afdelingen Kindergeneeskunde, Antropogenetica, Pathologie en Neurologie. Het is één van de steunpilaren van het Nijmeegs Neuromusculair Centrum. Tezamen dragen deze afdelingen zorg voor de patiënten, de basis-, enzym- en DNA-diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten, de erfelijkheidsadvisering, prenatale diagnostiek en het onderzoek op het terrein van metabole aandoeningen. De hiervóór geschetste ontwikkelingen binnen de humane genoom en proteoom projecten zullen er toe leiden dat deze activiteiten nog meer geïntegreerd kunnen gaan worden. Nu al wordt bij veel metabole aandoeningen zowel DNA- als eiwitonderzoek gedaan. Verdere samenwerking en afstemming kan nog veel moois opleveren: inzicht in een ziekteproces wordt hierdoor zeker vergroot. Het getuigt van een goed strategisch inzicht dat de diagnostische en onderzoekslaboratoria van het KGCN in de nieuwbouw van het Universitair Medisch Centrum Nijmegen samen worden gehuisvest in het nieuw te bouwen Kinderziekenhuis. Met het Topcentrum voor Genetische en Metabole aandoeningen in het Universitair Medisch Centrum, naast een sterk funda-

menteel onderzoekscentrum voor “Molecular Life Sciences” in het research-gebouw, wordt opnieuw gekozen voor synergie. De Genetische en Metabole patiëntenzorg, het onderwijs en het onderzoek naar deze groepen van ziekten binnen het UMC St Radboud zullen hier wel bij varen.

### *Over leven met energie*

Laten we nog één keer kijken naar de titel van mijn rede. Over leven met energie. Al vanaf het begin, de oude steentijd, en dit is met behulp van mitochondrieel DNA onderzoek uitgezocht heeft de mens de beschikking over mitochondriën. Zeker tachtig procent van de huidige inwoners van Europa hadden voorouders in het Paleolitische tijdperk: 100.000 tot 35.000 jaar voor Christus! De sterke evolutionaire conservering van het energie-generende systeem toont het belang van dit systeem aan. Leven met te weinig energie geeft zoals geschetst aanleiding tot grote problemen. Ook maatschappelijk is dit merkbaar. Aan de grote inzet van alle medewerkers in de ziekenhuizen, de tomeloze energie die zij ten toon spreiden, knaagt de tand des tijds: een maatschappij waarin nadrukkelijker gekozen wordt voor welvaart dan voor welzijn. Burn-out is in de zorgsector zeker geen uitzondering meer. Om de zorg te laten overleven zijn extra investeringen nodig. In deze refereer ik graag naar de, ook binnen deze universiteit gehuldigde opvatting, dat de mens het kapitaal van een organisatie is. Laten we het paard voor de wagen gaan spannen, te beginnen met het optimaliseren van het personeelsbeleid.

Letterlijk leven met te weinig energie geeft, zoals geschetst, aanleiding tot ernstige ziekten: mitochondriële ziekten. Ik beschouw het als een belangrijke opdracht om het mitochondrieel onderzoek in Nederland te laten overleven binnen het spanningsveld van het maken van keuzes binnen het nationaal onderzoeksveld. De toppositie die Nijmegen in de wereld inneemt dient verder gecontinueerd en uitgebouwd te worden om langer en prettiger leven voor onze patiënten te realiseren. Pas als wij de consequenties op celniveau begrijpen (voor de verschillende celtypes afzonderlijk te onderzoeken) lijkt er enig uitzicht te ontstaan op behandeling. Pas dan zal er zicht komen op overleven met energie!

## *Tot slot*

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik enkele personen en instanties noemen aan wie ik veel te danken heb, of van wie ik hoop dat ik ze in de toekomst dankbaar zal kunnen zijn.

De besturen van de Katholieke Universiteit Nijmegen, het Universitair Medisch Centrum St Radboud, het Prinses Beatrix Fonds en de Stichting Neuromusculair Onderzoek Nederland dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Het Prinses Beatrix Fonds en de Stichting Neuromusculair Onderzoek Nederland wil ik in het bijzonder danken voor het instellen van de eerste leerstoel Mitochondriële Ziekten in Nederland.

Hooggeleerde Sengers, beste Rob,

Als voormalig hoofd van de afdeling Metabole Ziekten en huidig hoofd van de afdeling Kindergeneeskunde heb jij de basis gelegd waarop ik, sinds ruim vijf jaar weer werkzaam in Nijmegen, mag voortbouwen. De fundamenten zijn stevig. Dank voor de vrijheid die je mij geeft om de afdeling Metabole Ziekten in te richten naar eigen goeddunken en de ontplooiingskansen die je mij biedt. Ik refereer in deze graag naar de openingszin die je zes jaar geleden aan mij schreef nadat ik op jouw verzoek, mijn plannen voor de metabole afdeling op schrift had gesteld. Ik citeer “Geachte collega” zo was de aanhef “wij twijfelen aan Uw realiteitszin”. Dit was voor mij de prikkel die ik nodig had om van de afdeling Metabole Ziekten en het Nijmeegs Centrum voor Mitochondriële Ziekten te maken tot wat het nu is. Als hoofd van de afdeling Kindergeneeskunde en voorzitter van het cluster Kinderspecialismen heb je consequent vastgehouden aan de uitgezette koers. Jij hebt de keuzes durven maken die er voor gezorgd hebben dat het Nijmeegs Kindergeneeskundig onderzoek op de terreinen kindernefrologie, kinderoncologie en metabole ziekten op het hoogste nivo in de wereld meedoet. In deze zie ik de toekomst van het nieuwe Kinderziekenhuis en haar medewerkers met veel vertrouwen tegemoet.



Hooggeleerde Trijbels, beste Frans,

Als hoofd van het Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie heb je een zeer bijzondere prestatie geleverd. Onder jouw bezielende leiding is dit afdelingsgebonden Laboratorium tot wereldfaam gekomen. Dit is mede te danken aan jou niet aflatende ijver, je uiterst scherpe inzicht in de te maken keuzes in het onderzoek, en jouw innemende persoonlijkheid waarmee je, als een soort pater familias, vrijwel alle problemen die er op ons afkomen, steeds weet op te lossen. Binnen de afdeling Kindergeneeskunde en daarbuiten wordt je hogelijk gewaardeerd. Dankzij jou is dit afdelingsgebonden laboratorium tot grote bloei gekomen. Dit is zeker te danken aan het feit dat je keer op keer de zo gewenste synergie tussen de laboratorium medewerkers en de kinderartsen van de afdeling nauwgezet bewaakt. De een kan niet zonder de ander, de ander niet zonder de een. Ik zal alles in het werk stellen om deze traditie in stand te doen houden en proberen nieuw te ontwikkelen muren te slechten.

Dr. Van den Heuvel, beste Bert,

Toen ik enkele maanden voor mijn aanstelling in Nijmegen met collega Henk Blom van het Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie, na afloop van een congresdag een avondwandeling maakte door de duinen van Texel, was hij het die zei, als je in Nijmegen begint moet je eens met die van den Heuvel een afspraak maken. Dank Henk, dat was een uitstekende tip! Ik heb na enkele maanden in Nijmegen weer aangetreden te zijn, die afspraak gemaakt. Eigenlijk verliep dat gesprek heel anders dan ik mij had voorgesteld. Bert voerde, terwijl ik toch reeds in dienst was van de afdeling Kindergeneeskunde, hoofd was van de afdeling Metabole Ziekten, een soort sollicitatiegesprek met me, waarin hij mijn mening peilde over hoe ik dacht over onderzoek binnen de afdeling. Na anderhalf uur sprak hij de gedenkwaardige woorden, en ik weet nog steeds niet waarom “met jou wil ik wel verder”. Bert, ik ben je grote dank verschuldigd. Gezamenlijk hebben we de nieuwe impulsen gegeven die het Nijmeegs mitochondrieel onderzoek nodig had. Tot op de dag van vandaag voelen wij elkaar uitstekend aan, hebben

maar een half woord nodig om elkaar te begrijpen, en helpen elkaar als het even tegen zit. Jouw kennis en kunde van de biochemie en de moleculaire biologie is van onschatbare waarde voor de nefrologische en metabole research binnen de afdeling kindergeneeskunde. Ik ga er natuurlijk helemaal niet over maar stel hier vol overtuiging dat jij binnen afzienbare tijd ook achter deze kathedraal zou moeten staan met 't zelfde doel als ik op dit moment.

Beste collega's en medewerkers van de afdeling Metabole Ziekten, het NCMD en het Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie,  
Ik dank jullie allen voor de mogelijkheden en steun die jullie mij in de afgelopen jaren geboden hebben. In het bijzonder dank ik in deze alle kinderartsen die werkzaam zijn of zijn geweest binnen de metabole afdeling. Gezamenlijk, als team, hebben we iets moois neergezet. Ik zal alles in het werk stellen om de zo dringend noodzakelijk gevoelde formatie uitbreiding binnen de diverse geledingen, de klinische, de laboratorium tak en het secretariaat, op het gewenste nivo te brengen.

Beste research-analisten, promovendi en postdocs,  
Zonder jullie inzet had ik hier niet gestaan. In de afgelopen vijf jaren is onze groep uitgebreid van 1 promovendus tot het respectabele aantal van 10. Binnenkort zal onze groep nog worden versterkt met twee postdocs. Een dergelijke uitbreiding was nooit mogelijk geweest indien jullie niet zulke baanbrekende resultaten hadden bereikt. Ik spreek de hoop uit dat we al die fantastische plannen die er steeds zijn, gerealiseerd krijgen.

Beste collegae kinderartsen en kinderartsen in opleiding van het UMC St Radboud,

Als ik de indruk heb gewekt dat ik alleen maar metabool kan denken en handelen dan hebben jullie het mis. Het grote geheel is mij zeer aan het hart gelegen. Stap voor stap hoop ik met jullie verder te bouwen aan het welzijn van de kindergeneeskunde in Nijmegen. Ik ben overtuigd van de kwaliteiten van jullie allen. Laten we de schouders er onder zetten om er iets nog geweldigers van te maken.

Alle andere medewerkers van de afdeling Kindergeneeskunde,  
Met z'n allen dragen wij zorg voor de aan ons toevertrouwde zieke kinderen en hun familie. Laten we proberen hetzelfde doel voor ogen te blijven houden: een betere toekomst voor kinderen die in wat voor een levensfase dan ook door ziekte bedreigd worden. Een bijzonder woord van dank ben ik verschuldigd aan verpleegafdeling B31. Beste Willibrord, samen met jou mag ik het werkplekmanagement van deze, in vele facetten, gecompliceerde afdeling voeren. Het is aan jouw inzet en capaciteiten en die van je teamleiders en overige medewerkers te danken dat dokters en patiënten veel vertrouwen in deze afdeling hebben. De geleverde kwaliteit is top en het werkklimaat perfect, houden zo.

Dames en Heren Professoren, universitaire hoofd-docenten, docenten en overige leden van de wetenschappelijke staf van het UMC St Radboud,  
In de afgelopen jaren heb ik reeds met zovelen onder U mogen samenwerken dat het onmogelijk is om in het persoonlijke vlak te treden. Ik volsta daarom U voor deze samenwerking dank te zeggen en ik spreek daarbij de hoop uit dat deze in de toekomst gecontinueerd zal worden.

Beste collegae kinderartsen en laboratorium stafleden Metabole Ziekten in Nederland,

Het Nederlandse Metabole onderzoek vervult internationaal een voortrekkersrol. Een goede overlegstructuur en wederzijds vertrouwen ligt hier mede aan ten grondslag. We zijn er echter nog lange niet. Laten we in gezamenlijk overleg, binnen onze Vereniging Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland, de keuzes voor de toekomst maken. Een verder concentratie van activiteiten met inachtnaam van ieders persoonlijk belang is hierbij van eminent belang. Ik zal alles in het werk stellen om verdere erkenning van het vakgebied Metabole Ziekten te bewerkstelligen. Hoog op de agenda in deze staat het zorgdragen voor nieuwe aanwas; de toestemming tot uitbreiding van het aantal op te leiden kinderartsen metabole ziekten.

Voormalig metabole collega's van het WKZ Utrecht,

Dank dat ik bij jullie, na mijn opleiding tot kinderarts, in de leer mocht op de afdeling Metabole Ziekten. Zonder iemand tekort te willen doen wil ik hier in het bijzonder noemen dr. Marinus Duran. Beste Ries, ik geloof niet dat er iemand in de wereld bestaat die zo'n brede kennis heeft op het terrein van het ons zo geliefde vakgebied. Dank voor alles wat ik van je heb mogen leren.

Beste collegae kinderartsen en neurologen in de algemene ziekenhuizen, Patiënten kloppen niet op onze deur met de opmerking, dokter ik heb een mitochondriële of andere metabole aandoening. Het zijn jullie bij wie in eerste instantie de verdenking rijst op zo'n ziekte. Voorwaar geen eenvoudige taak. Dank voor jullie vertrouwen in onze afdeling. Wat ons betreft zijn er geen drempels.

Beste besturen en overige medewerkers van patiënten verenigingen op het gebied van erfelijke stofwisselingsziekten en spierziekten, Uw inzet voor het patiëntbelang is enorm. Waar nodig, zal ik binnen mijn mogelijkheden, U in woord en daad bij staan.

Dames en heren studenten,

U bent de toekomst voor de kwaliteit van de geneeskundige zorg in Nederland. Het is aan ons docenten, om U die scholing te geven waar U recht op heeft en waar Uw patiënten straks op kunnen vertrouwen. Met de voortgaande integratie binnen Europa zou het nog wel eens zover kunnen komen dat, zoals bijvoorbeeld in Frankrijk het geval is, ook straks onder Uw naam, op Uw gevel of spreekkamerdeur komt te staan waar U bent opgeleid. Het is aan ons en U, om alleen al bij de omschrijving UMC Nijmegen, een hoge graad van kwaliteit, op voorhand te garanderen.



Mijn vader, beste Pa,

Iedere omschrijving die ik hier geef zou onvoldoende zijn om mijn waardering voor jou uit te spreken, dank voor alles. Ons hele gezin, mijn zussen Marja en Coby, mijn broer Albert, ikzelf en jij niet in de laatste plaats, pa, ervaren op dit moment weer nadrukkelijk het gemis van ma. Het was en is in onze harten een geweldige vrouw die de hoeksteen vormde van ons gezin. Helaas heeft ze vandaag niet mogen meemaken. Maar ik weet zeker dat ze net zo blij zou zijn geweest als wij allen nu zijn. Dank dat ik met jullie heb mogen opgroeien en de plezierige tijd die we nog steeds samen hebben.

Beste schoonouders,

Ook jullie hebben mij en ons gezin continue gesteund, alhoewel ook jullie vaak niet begrepen waarom dokters zoveel meer tijd elders dan thuis moeten doorbrengen. Ik heb in de afgelopen driekwartier, zo hoop ik althans, dit iets meer duidelijk gemaakt. Dank voor alles.

Overige familieleden, vrienden en bekenden,

Ik dank jullie voor jullie interesse in mijn carrière en jullie aanwezigheid en aandacht bij deze plechtigheid. Een bijzonder woord van dank ben ik verschuldigd aan mijn collega en vriend Ben Semmekrot voor zijn niet aflatende wijze inbreng bij de discussies aangaande deze oratie.

Last but not least, Beste Willemien, Mark, Rob en Bas,

Jullie maken dagelijks mee wat het betekent om een echtgenoot en vader met ambitie te hebben. Zonder jullie steun had ik dit nooit kunnen bereiken. Mijn dank hiervoor is enorm. Ik probeer mijn werk zodanig in te richten dat er ook tijd over blijft voor andere leuke dingen. Laat ik de daad bij het woord voegen: Kom, we gaan feestvieren!

*Ik heb gezegd.*



